

· 综述 ·

川芎嗪干预骨关节炎作用机制研究进展^{*}陈佳楠^{1,2} 郭静依¹ 兰沁怡¹ 许佳佳¹ 庄涵璇¹ 付长龙^{1,2}[▲]

摘要 川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)具有抗炎、促进微循环、增强免疫及细胞保护等多种药理功能。TMP可通过多通路、多靶点协同干预骨关节炎(osteoarthritis, OA)进程,其主要机制包括:抑制炎症因子释放、减轻滑膜炎症、促进骨髓间充质干细胞向软骨细胞方向分化、抑制软骨细胞凋亡、抑制关节局部血管的异常新生以及调控软骨细胞钙稳态。此外,微小RNA(microRNA, miRNA)靶向调控、局部给药、纳米制剂以及联合治疗等研究拓宽了TMP的临床应用前景。本文综述了TMP治疗骨关节炎的研究进展及热点,以期为进一步的机制研究和临床转化提供思路。

关键词 骨关节炎;川芎嗪;软骨细胞;炎症因子;研究进展

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是临床高发的退行性肌骨系统疾病,其关键病理变化为关节软骨退变与关节炎症。关节软骨缓冲保护功能丧失可诱发关节疼痛、僵硬、肿胀、活动受限乃至变形等症状,严重影响患者的生活质量,进而给患者家庭和社会带来沉重的经济负担^[1,2]。目前,治疗OA的方法主要包括口服非甾体抗炎药、镇痛药和关节腔内注射药物等,虽能短期缓解症状,但无法真正有效控制OA进展。因此,探索安全有效的治疗药物及干预策略已成为OA领域亟须解决的问题^[3,4]。

川芎嗪(Tetramethylpyrazine, TMP)是川芎的主要生物活性成分,具有抗炎和抗氧化等多重药理作用,被广泛用于治疗多种疾病^[5,6]。与传统给药方法相比,经皮给药系统具有更好的透皮吸收效果,从而提高了TMP的生物利用度。TMP还具有优异的药代动力学特性,例如吸收速度快、作用范围广等^[7]。因此,系统梳理TMP干预OA的作用机制与临床应用现状十分必要。

1 TMP的药理学作用及临床应用

TMP具有多种药理作用,如抗氧化、抗炎及抗纤维化等^[8,9]。研究表明,TMP有助于缓解多种疾病的进展,例如酒精性肝病、缺血性心血管疾病以及阿尔茨海默病^[10-12]。此外,动物实验还发现,TMP可以通过抑制炎症反应和氧化应激预防多种疾病,包括关节炎^[13]。近年来,纳米制剂局部给药逐渐成为TMP干预骨关节炎的重要研究方向。与全身给药相比,以关节腔注射为核心的局部递药系统能够更直接作用于病灶,并减少全身暴露及不良反应^[14]。Li等^[15]将川芎嗪纳米悬浮液应用于OA模型,发现TMP在关节腔内滞留时间更长、关节局部药物浓度更高,且未引起明显关节炎性刺激。Pan等^[16]研究发现,负载TMP的水凝胶体系具有良好的生物相容性和软骨修复潜力,其修复能力可能与调节血管生成相关微环境以及促进骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)向软骨细胞分化有关。曾利红等^[17]研究发现,TMP和塞来昔布联用可降低早期膝骨关节炎大鼠软骨组织的炎症因子水平,上调软骨组织中磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路相关蛋白的表达,提示二者联用在延缓早期OA进展方面具有一定优势。李巍等^[18]研究发现,TMP联合骨髓间充质干细胞移植比单纯干细胞移植可进一步降低关节液中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平,提示其具有更强的抗炎作用。杜永伟等^[19]临床研究报道,TMP联合脂肪干细

^{*}基金项目 陈可冀中西医结合发展基金资助项目(No. CKJ2022008);福建省自然科学基金项目(No. 2022J01370);福建中医药大学高层次人才科研启动资金项目(No. X2019011-人才)

[▲]通信作者 付长龙,男,医学博士,研究员。研究方向:中医药防治骨关节炎研究。E-mail: 993001232@qq.com

• 作者单位 1. 福建中医药大学中西医结合学院/中西医结合研究院(福建 福州 350122); 2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室(福建 福州 350122)

胞关节腔注射可改善膝骨关节炎患者疼痛、肿胀程度以及关节炎指数评分量表(WOMAC)评分。综上,局部给药以及联合用药方案有望在未来推动TMP的临床应用转化。

2 TMP对OA的作用

2.1 抗炎 滑膜炎是OA的重要病理特征之一,其促使滑膜成纤维细胞增殖并释放炎症介质,进一步促进关节内软骨的退化以及骨骼结构的改变^[20]。炎症因子(如白细胞介素IL-1 β)会加重滑膜炎^[21],进而加快OA发展进程,因此,抑制滑膜炎能显著改善OA症状^[22]。Zhang等^[23]研究发现,TMP能够抑制缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)介导的CDC42结合蛋白激酶 β 基因来源的环状RNA(CDC42 binding protein kinase β -derived circular RNA, circCDC42BPB)的转录,降低circCDC42BPB的表达,从而减轻缺氧诱导的成纤维样滑膜细胞炎症反应。Hu等^[24]研究证明,TMP可通过抑制葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)和CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)的表达,降低凋亡和炎症因子IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达的水平,缓解软骨细胞相关炎症。Li等^[13]研究发现,TMP能显著降低弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)诱导的大鼠后足体积,高剂量组更明显,且减少血清中炎症相关指标IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达水平,并证实TMP可抑制沉默调节因子1(sirtuin 1, Sirt1),同时激活核转录因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路,缓解滑膜细胞炎症。Ji等^[25]通过体位诱导法构建大鼠OA模型,TMP干预后采集滑液,观察发现滑液中核因子 κ B抑制蛋白(inhibitor of nuclear factor kappa B, I κ B)阳性细胞数量显著提高,而核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)的表达显著降低,明确TMP可促进I- κ B的表达并抑制NF- κ B的表达。

2.2 调控骨髓间充质干细胞功能 骨髓间充质干细胞具有良好的表型、生物学特性以及向软骨细胞分化的潜能,并能够自我更新,分泌细胞因子、生长因子等,改善微环境,减缓OA进程。在OA病程中,骨髓间充质干细胞发挥着重要作用^[26-28]。TMP对骨髓间充质干细胞的影响是当前的研究焦点。Pan等^[16]构建了负载TMP的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-

glycolic acid), PLGA)微球,研究发现其具有良好的生物相容性,并调节血管生成相关微环境、促进骨髓间充质干细胞向软骨方向分化,进而促进关节软骨修复。Gao等^[29]研究发现,TMP能显著控制骨髓间充质干细胞的老化过程,提高其增殖能力,并改善局部微环境。Song等^[30]发现TMP可通过抑制NF- κ B信号改善老化BMSCs的自我更新及分化能力。陈双等^[31]通过细胞划痕和Transwell实验发现,TMP可促进人BMSCs迁移。

2.3 抑制软骨细胞凋亡 软骨细胞是维持关节软骨结构和细胞外基质稳态的重要细胞。软骨细胞的衰老死亡是OA病程中的关键因素,因而软骨细胞增殖、衰老、凋亡等机制的探明有助于加深对OA的认识^[32]。细胞凋亡相关的信号通路十分复杂,王会含等^[33]研究发现,TMP可上调硫氧还蛋白-2(thioredoxin 2, Trx-2)并下调凋亡信号调节激酶-1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK-1)及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)通路的蛋白表达量,且TMP能够提高软骨细胞的活力,抑制软骨细胞凋亡,提示相关的机制可能与该信号通路有关。李科等^[34]研究探查TMP调控软骨细胞凋亡的可能机制,实验中经IL-1 β 干预后的软骨细胞增殖活性降低,TMP能有效改善以上问题,抑制软骨细胞凋亡,其机制通路可能与增强细胞抗氧化能力有关。Hu等^[24]研究发现,TMP可抑制IL-1 β 诱导的GRP78和CHOP的表达,减轻内质网应激诱导的软骨细胞凋亡,提示TMP还可能通过调控内质网应激发挥软骨细胞保护作用。

2.4 抑制血管新生 在正常情况下,软骨细胞分泌抗血管生成因子,从而阻碍健康关节内的血管生成。在发病机制上,异常的关节新生血管形成已成为OA进展的关键因素。Talaie等^[35]通过显微计算机断层扫描证实,经胶原酶诱导的OA模型小鼠膝关节存在新生血管形成现象,且新生血管的形成具有显著的空间偏好性。Wei等^[36]发现,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)下游的NF- κ B信号通路与OA的炎症反应密切相关,且该通路可通过调控血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)的表达水平来影响血管新生过程。Wang等^[37]研究发现,调节血管内皮生长因子,可减少血管从骨下层向软骨的迁移。谢平金等^[38]研究发现,TMP能够上调mi R-20b-5p的表达,抑制滑膜、软骨及软骨下骨的血管新生,延缓早期OA进展,但是否靶向血管内皮生长因子/Notch这一通路,仍需进一步实验探明。此外,

miRNA 靶向调控已成为近年来 TMP 干预 OA 机制研究的热点之一。梁桂洪等^[39]通过动物实验发现, TMP 干预后可显著上调小鼠软骨组织中 miR-20b、骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2) 和 SMAD 家族成员 1 (SMAD family member 1, Smad1) 的 mRNA 及蛋白表达, 并显著降低 VEGF 的表达, 提示其可能通过上调 miRNA-20b 表达、抑制 VEGF 并激活 BMP2/Smad1 信号通路, 从而改善软骨损伤。上述结果提示, miR-20b-5p/VEGF/BMP2/Smad1 相关调控网络可能参与 TMP 干预 OA 的作用过程。

2.5 调控软骨细胞钙稳态 钙稳态是维持软骨细胞正常生理功能和细胞外基质代谢平衡的重要基础, 其失衡可推动 OA 的发生与发展。Hu 等^[40]研究发现, 炎症条件下 Ca^{2+} 的失衡, 可能与肌醇 1,4,5-三磷酸受体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R) 以及磷酸化 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (phosphorylated Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, p-CaMKII) 有关。Sun 等^[41]研究表明, 原级纤毛可通过调控瞬时受体电位香草酸亚型 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 介导的 Ca^{2+} 信号通路, 进而维持软骨细胞外基质稳态。Zhou 等^[42]研究发现, 机械敏感性离子通道 Piezo1 (piezo type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1) 能够介导 Ca^{2+} 流入, 迅速改变细胞内 Ca^{2+} 浓度, 不仅直接造成细胞损伤, 还通过激活下游信号通路促进炎症和细胞外基质降解。Zhang 等^[43]研究表明, 维持线粒体稳态可减少线粒体 DNA (mtDNA) 泄漏至胞质, 从而抑制环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 信号活化, 对软骨细胞具有保护作用。施蕾等^[44]通过体内、外实验证实了 TMP 通过抑制 cGAS-STING 信号通路, 降低了 Ca^{2+} 浓度, 从而保护 OA 大鼠的软骨, 并改善由 IL-1 β 介导的炎症反应, 延缓 OA 的进展。

3 小结与展望

TMP 对 OA 的影响为多方面、多靶点、多通路。现有研究表明, 其主要机制涉及抑制炎症反应、减轻氧化应激损伤、促进骨髓间充质干细胞分化、抑制软骨细胞凋亡以及调控钙稳态等多个方面。总体来看, TMP 并非作用于单一环节, 而是通过抗炎、抗凋亡及促进修复等综合效应共同延缓软骨退变及 OA 进程。近年来研究热点正逐渐转向靶向调控、联合用药以及局部给药: ①miRNA 靶向调控成为研究热点, 尤其是

miR-20b-5p/VEGF/BMP2/Smad1 相关的调控网络, 已成为调控的核心靶点; ②以关节腔注射为核心的局部给药方案展现了 TMP 直接作用以及降低全身不良反应的优势, 为临床应用提供路径; ③TMP 与塞来昔布、干细胞联用, 在增强抗炎作用以及改善症状与功能显示出一定潜力。目前 TMP 干预 OA 的研究仍以动物实验和体外细胞实验为主, 相关临床研究较为有限, 其最优的给药方案以及长期安全性仍有待进一步明确。未来应围绕 miRNA 靶向、局部纳米递送药物以及精准联合治疗等方向深入研究, 推动 TMP 的临床转化, 缓解 OA 患者的痛苦。

参考文献

- [1] 史振华, 周明旺, 王晓萍, 等. 中药单体调控骨髓间充质干细胞防治骨关节炎的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(21): 4143-4147.
- [2] 付长龙, 罗雁, 许佳佳, 等. 透骨消痛胶囊调控 circFOXO3 缓解骨关节炎软骨细胞糖酵解代谢紊乱的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(16): 4641-4648.
- [3] 张小飞, 杨春皓. 抗骨关节炎小分子药物研发进展[J]. 化学进展, 2024, 36(12): 1849-1858.
- [4] HU J, WANG J. Macrophages: pivotal orchestrators and emerging therapeutic targets in osteoarthritis pathogenesis[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 1250.
- [5] WANG Y, WU L, WANG H, et al. Ligusticum chuanxiong: a chemical, pharmacological and clinical review [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1523176.
- [6] LIN J, WANG Q, ZHOU S, et al. Tetramethylpyrazine: a review on its mechanisms and functions[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 113005.
- [7] JIANG X, LI S, WANG N, et al. Ligustrazine as a multitarget scaffold in drug design and discovery[J]. Bioorg Med Chem, 2025, 121: 118110.
- [8] WANG X, CAO M, XU Y, et al. From a traditional medicine monomer to a modern neurotherapeutic scaffold: a review of SAR-driven tetramethylpyrazine derivatives for cerebrovascular and cognitive health [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1653056.
- [9] XIE K, WU J, GONG L, et al. Tetramethylpyrazine improves the structure and function of mitochondrial-associated endoplasmic reticulum membrane and liver fibrosis[J]. J Adv Res, 2026, 84: 1043-1058.
- [10] PU Q, GAO H, XIAO D, et al. Tetramethylpyrazine: a fermented alcohol product that mitigates alcoholic liver disease in mice [J]. Free Radical Biol Med, 2025, 236: 160-175.
- [11] WANG K, ZHOU Y, WEN C, et al. Protective effects of tetramethylpyrazine on myocardial ischemia/reperfusion injury involve NLRP3 inflammatory suppression by autophagy activation [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 229: 116541.
- [12] HUANG X, YANG J, HUANG X, et al. Tetramethylpyrazine improves cognitive impairment and modifies the hippocampal proteome in two mouse models of alzheimer's disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 632843.
- [13] LI Y, ZHU Z, ZHANG T, et al. Ligustrazine attenuates inflammation

- and oxidative stress in a rat model of arthritis via the Sirt1/NF- κ B and nrf-2/HO-1 pathways[J]. Arch Pharmacol Res, 2019, 42(9): 824-831.
- [14] OO W M, LITTLE C, DUONG V, et al. The development of disease-modifying therapies for osteoarthritis (DMOADs): the evidence to date[J]. Drug Des Dev Ther, 2021, 15: 2921-2945.
- [15] LI H, ZHUO H, YIN D, et al. Intra-articular injection of a nanosuspension of tetramethylpyrazine dihydroxynaphthalenate for stronger and longer-lasting effects against osteoarthritis[J]. J Biomed Nanotechnol, 2021, 17(6): 1199-1207.
- [16] PAN Y, LI B, SUN X, et al. Composite hydrogel containing collagen-modified polylactic acid-hydroxy lactic acid copolymer microspheres loaded with tetramethylpyrazine promotes articular cartilage repair[J]. Macromol Biosci, 2024, 24(8): 2400003.
- [17] 曾利红, 沈佳炎, 方亮, 等. 川芎嗪联合塞来昔布对早期膝关节关节炎大鼠的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(13): 1363-1365, 1369.
- [18] 李巍, 洗呈, 赵劲民, 等. 骨髓间充质干细胞移植联合川芎嗪膝关节腔注射治疗兔膝关节骨关节炎[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(5): 668-672.
- [19] 杜永伟, 刘真, 莫建文, 等. 脂肪干细胞联合川芎嗪关节腔注射治疗膝关节骨关节炎[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(22): 3109-3111.
- [20] JIE L, LIU J, ZHU Z, et al. Isoimperatorin reduces synovial inflammation and fibrosis in knee osteoarthritis via the cAMP signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2025, 29(19): e70880.
- [21] 金红婷. 膝关节关节炎的病理机制[J]. 中医正骨, 2025, 37(9): 1-6, 35.
- [22] HU Y, CHEN W, LAN S, et al. Denosumab attenuates knee osteoarthritis progression by inhibiting synovial inflammation via the RANK/TRAF6/FSTL1 signalling[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 11394.
- [23] ZHANG Y J, CHEN L F, LI X, et al. Tetramethylpyrazine alleviates hypoxia-induced proliferation, migration, and inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes via inhibiting the HIF-1 α -circCDC42BPB pathway[J]. Adv Rheumatol, 2024, 64(1): 19.
- [24] HU S, WANG S, HE J, et al. Tetramethylpyrazine alleviates endoplasmic reticulum stress-activated apoptosis and related inflammation in chondrocytes[J]. Mol Med Rep, 2021, 25(1): 12.
- [25] JI L, LI W, QIAN W, et al. The role of nanoparticles-mediated ligustrazine in the treatment of knee osteoarthritis and its effect on matrix metalloproteinases and upstream NF- κ B signaling pathway in knee osteoarthritis[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2021, 21(2): 1372-1377.
- [26] 王李妮, 姚长风, 单自亮, 等. 骨髓间充质干细胞修复膝关节软骨损伤机制的研究进展[J]. 包头医学院学报, 2025, 41(8): 92-96.
- [27] 王琳, 唐骛, 彭博. 脂肪间充质干细胞分泌体改善软骨损伤的研究进展[J]. 生理科学进展, 2025, 56(4): 395-400.
- [28] 付长龙, 徐鹭, 陈若岚, 等. 透骨消痛胶囊通过激活 CXCL12/GDF5 通路修复骨关节炎小鼠的软骨损伤[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(6): 1122-1130.
- [29] GAO B, LIN X, JING H, et al. Local delivery of tetramethylpyrazine eliminates the senescent phenotype of bone marrow mesenchymal stromal cells and creates an anti-inflammatory and angiogenic environment in aging mice[J]. Aging Cell, 2018, 17(3): e12741.
- [30] SONG X, DAI J, LI H, et al. Anti-aging effects exerted by tetramethylpyrazine enhances self-renewal and neuronal differentiation of rat bMSCs by suppressing NF- κ B signaling[J]. Biosci Rep, 2019, 39(6): BSR20190761.
- [31] 陈双, 席志鹏, 王楠, 等. 槲皮素靶向 CCR1/CXCR4 促进人骨髓间充质干细胞的迁移[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(31): 4945-4950.
- [32] 邓刚, 朱立新, 郭家松, 等. 中药小分子治疗骨关节炎的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(23): 3389-3393.
- [33] 王会含, 王永堂, 苗建华, 等. 川芎嗪对人骨关节炎软骨细胞的影响及作用机制研究[J]. 中医正骨, 2021, 33(7): 4-10, 16.
- [34] 李科, 曹玉净, 钱亚男, 等. 川芎嗪对白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞凋亡和氧化应激的影响及作用机制研究[J]. 中医正骨, 2025, 37(2): 21-27.
- [35] TALAIE R, TORKIAN P, SPANO A, et al. Evaluation of neovascularization in murine osteoarthritis using micro-computed tomography[J]. Microvasc Res, 2025, 161: 104844.
- [36] WEI K, ZOU Y, XU H, et al. TLR4-IN-C34 attenuates the progression of osteoarthritis through inhibiting inflammation, angiogenesis and pain[J]. Cell Signalling, 2025, 136: 112084.
- [37] WANG Z, ZHU P, LI H, et al. Sodium hyaluronate-PDGF repairs cartilage and subchondral bone microenvironment via HIF-1 α -VEGF-notch and SDF-1-CXCR4 inhibition in osteoarthritis[J]. J Cell Mol Med, 2025, 29(7): e70515.
- [38] 谢平金, 罗臻, 卢启贵, 等. 川芎嗪和过表达 miR-20b-5p 干预早期膝关节关节炎模型大鼠滑膜、软骨和软骨下骨血管新生的组织学变化[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(2): 237-245.
- [39] 梁桂洪, 梁祖建, 谢平金, 等. 川芎嗪对膝骨性关节炎大鼠软骨下骨中 miR-20b/VEGF 和 BMP2/Smad1 通路的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(4): 448-453.
- [40] HU R, CHEN Z, LIANG G, et al. Potential role of the PGE2-EP4-Ca²⁺ signaling axis in post-traumatic osteoarthritis[J]. J Visualized Exp, 2025(222): 68602.
- [41] SUN Y, LUO Z, ZHOU H, et al. Primary cilia integrity governs TRPV4-mediated NF- κ B/COL2 signaling in osteoarthritis pathogenesis[J]. Cell Signalling, 2025, 136: 112141.
- [42] ZHOU Z, LI Y, XI K, et al. Gubi zhitong formula alleviates knee osteoarthritis induced by excessive mechanical loading in rats via regulating Piezo1 mediated Ca²⁺ signaling pathway and phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/nuclear factor kappa-B axis[J]. J Ethnopharmacol, 2026, 356: 120831.
- [43] ZHANG Z, WANG X, FAN P, et al. Coupling mitochondrial homeostasis to oxi-inflamm-aging network disruption via peptide-functionalized nanocomposite hydrogel for osteoarthritis intervention[J]. Adv Mater, 2026, 38(24): e11804.
- [44] 施蕾, 廖太阳, 刘德仁, 等. 基于 cGAS-STING 信号通路探讨川芎嗪抑制 Ca²⁺ 浓度保护膝骨关节炎大鼠软骨的作用机制研究[J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(16): 1201-1210.

(收稿日期: 2026-01-04)

(本文编辑: 黄明愉)